



# L'impact de la vitamine D sur la physiopathologie parodontale

Marie-Charlotte Amarine-Ferry

## ► To cite this version:

Marie-Charlotte Amarine-Ferry. L'impact de la vitamine D sur la physiopathologie parodontale. Chirurgie. 2015. dumas-01311988

**HAL Id: dumas-01311988**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01311988>**

Submitted on 4 May 2016

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives| 4.0 International License



**UNIVERSITE D'AUVERGNE CLERMONT-FERRAND I**  
**UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE**

**Année 2015**

**Thèse n°**

# **T H E S E**

**Pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE-DENTAIRE**

*Présentée et soutenue publiquement le 12 novembre 2015*

par

**Marie-Charlotte AMARINE-FERRY**

(Née le 18 Mars 1991)

---

**L'IMPACT DE LA VITAMINE D  
SUR LA PHYSIOPATHOLOGIE PARODONTALE**

---

**J U R Y :**

**Président : M. Thierry Orliaguet, Professeur des Universités**

**Assesseurs : Mme Valérie Roger-Leroi, Professeur des Universités**

**M. Hervé Besse, Maître de Conférences des Universités**

**M. Julien Duroux, Docteur en Chirurgie-dentaire**

**UNIVERSITE D'Auvergne-CLERMONT 1**  
**FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE**  
**63000 CLERMONT-FERRAND**

<i>Président de l'Université</i>	:	Monsieur le Professeur Philippe DULBECCO
<i>Directeur Général Des Services</i>	:	Mme Myriam ESQUIROL
DOYEN DE LA FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE	:	Madame Stéphanie TUBERT- JEANNIN Professeur des Universités
<i>Assesseurs</i>	:	Monsieur Pierre-Yves COUSSON Maître de Conférences des Universités
		Madame Martine HENNEQUIN Professeur des Universités
		Monsieur Emmanuel NICOLAS Professeur des Universités
		Madame Valérie ROGER-LEROI Professeur des Universités

**LISTE DES PROFESSEURS**

*Professeurs des Universités Emérites :*

Madame Martine BAUDET-POMMEL  
Monsieur Jean-Claude BOREL  
Monsieur Maurice MORENAS  
Monsieur Alain WODA

*Professeurs des Universités – Praticiens hospitaliers :*

Monsieur Pascal AUROY  
Monsieur Radhouane DALLEL  
Madame Sophie DOMEJEAN  
Madame Martine HENNEQUIN  
Monsieur Emmanuel NICOLAS  
Monsieur Thierry ORLIAGUET  
Madame Valérie ROGER-LEROI  
Madame Stéphanie TUBERT-JEANNIN  
Monsieur Jean-Luc VEYRUNE

- Prothèses  
- Sciences Anatomiques  
- Odontologie Conservatrice, Endodontie  
- Odontologie Conservatrice, Endodontie  
- Prothèses  
- Sciences Biologiques  
- Sciences Biologiques  
- Prévention, Epidémiologie  
- Prothèses

*Maîtres de Conférences des Universités – Praticiens hospitaliers :*

Madame Marion BESSADET  
Monsieur Hervé BESSE  
Monsieur Christian CHAMBAS  
Monsieur Didier COMPAGNON  
Monsieur Pierre-Yves COUSSON  
Monsieur Nicolas DECERLE  
Monsieur Christophe DESCHAUMES  
Monsieur Laurent DEVOIZE  
Monsieur Jean-Christophe DUBOIS  
Madame Christelle GREMEAUX-RICHARD  
Mademoiselle Céline MELIN  
Madame Estelle PEGON-MACHAT  
Monsieur Paul PIONCHON  
Monsieur Dominique ROUX

- Prothèses  
- Pédiodontie  
- Orthopédie Dento-Faciale  
- Prothèses  
- Odontologie Conservatrice, Endodontie  
- Odontologie Conservatrice, Endodontie  
- Pathologie et Thérapeutique Dentaires  
- Pathologie et Thérapeutique Dentaires  
- Prothèses  
- Pédiodontie  
- Sciences Anatomiques  
- Prévention, Epidémiologie  
- Sciences Anatomiques  
- Odontologie Conservatrice, Endodontie

*Professeur des Universités :*

Monsieur Alain ARTOLA

- Neurosciences

*Maître de Conférences des Universités :*

Mademoiselle Lénaïc MONCONDUIT

- Neurosciences

*Professeur Certifié*

Mademoiselle Gaëlle DUCOS

- Anglais

*Maîtres de Conférences des Universités Associés :*

Monsieur Philippe CHASSANG  
Madame Anne DEPREUX  
Monsieur Jean-Yves DUBOIS

- Sciences de Gestion  
- Informatique et Pédagogie  
- Sciences Biologiques

# REMERCIEMENTS

**A M. Thierry Orliaguet, Professeur des Universités**

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury.

Veillez recevoir l'expression de mon profond respect.

**A Mme Valérie Roger-Leroi, Professeur des Universités**

Pour avoir partagé votre expérience et votre bonne humeur au cours de ces années d'études.

Merci pour votre gentillesse et votre patience.

Veillez recevoir toute ma considération pour vos enseignements.

**A M. Hervé Besse, Maître de Conférences des Universités**

Pour votre disponibilité et pour l'expérience clinique que vous m'avez transmise. Ce fut un réel plaisir de travailler avec vous.

Veillez recevoir mes remerciements les plus sincères.

**A M. Julien Duroux, Docteur en Chirurgie-dentaire**

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger ce travail, d'avoir choisi ce sujet intéressant et de m'avoir fait confiance. Merci aussi pour tous vos conseils et votre aide.

Veillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance.

## **Je dédie cette thèse à ma famille**

### **A mes parents qui sont mes points de repères**

Maman, nous avons construit une relation mère-fille unique tout au long de ces années. Merci pour l'éducation et l'orientation dans tous les choix que j'ai eu à prendre et pour tes conseils tout au long de la rédaction de ce travail.

Papa, pour m'avoir donné la force de croire en moi, pour tous les moments complices et sportifs que nous avons partagés. Merci de m'aider dans ma vie professionnelle et personnelle.

### **A Yves**

Pour son affection, son soutien et sa patience.

### **A mes grands-parents maternels et paternels**

Merci pour votre éducation et pour m'avoir transmis vos valeurs ; j'ai de la chance de vous avoir tous les 4 près de moi. Mamane, toi, je ne te remercierai jamais assez pour avoir autant cru en moi et pour me pousser chaque jour à devenir quelqu'un de bien et de meilleur.

### **A mes petits frères Paul et Adrien**

Mes rayons de soleil, je suis comblée d'être votre sœur.

### **A mes cousins Pauline et Thomas**

Pauline, je suis si fière d'être ta cousine, merci pour tout ce que tu m'apportes.

### **A mes tantes Anne-Sophie et Agnès**

### **A mes oncles Georges et Fernand**

### **A Cécile et Annie**

**A Patrice**, pour être présent et assurer son rôle de parrain comme un chef.

### **A la famille Boutin**

## **Je remercie**

### **Paul et sa famille**

Paul, pour sa patience, sa tendresse et ses attentions de tous les jours. Tu as réussi à trouver ta place dans mon cœur, c'est un bonheur de partager ma vie et mes passions avec toi.

**Marine**, ma binôme de dentaire, ma confidente la plus fidèle. Merci pour ta présence et ton soutien à chaque étape importante. Notre complicité m'est indispensable.

### **Mes amies d'enfance : Julie Amat, Clémence Lagarde, Audrey Molaire et Julie Diolez**

Notre amitié n'a fait que se renforcer au cours des années. Merci pour tous ces moments.

### **Mon groupe de médecine : Julie, Isa, Julien, Labé, Thibault, Nono**

Je vous ai toujours montré à quel point vous êtes importants et j'espère toujours rester proche de vous. Que notre amitié perdure.

**Ma promo et les autres promos**, tous ceux avec lesquels j'ai partagé ces six belles années, et en particulier Olivia D, Cécile D, Charlotte G, Benjamin H, Thomas C, Michel B, Julien L, Mathieu J, Bénédicte M, Julie R, Mathias D, Antoine P...

**L'ensemble du corps enseignant** pour m'avoir guidée durant mes études.

**Docteur Anthony Fournier** pour ce que tu m'as appris et transmis au cours de ces années à la fac. Merci de m'avoir soutenue tout au long de mes études.

**Les Docteurs Béatrice et Eric Grenier et Nicolas Wick** pour m'avoir si gentiment encadrée lors de mon stage actif.

**Les membres du cabinet du Docteur Le Gallo** pour mon stage de découverte de première année et particulièrement Carole pour son soutien lors du remplacement de cet été.

# Table des matières

<b>1</b>	<b>Introduction .....</b>	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>Rappels.....</b>	<b>4</b>
2.1	Parodonte et pathologie parodontale .....	4
2.1.1	Parodonte sain .....	4
2.1.2	Les modifications histopathologiques.....	6
2.1.3	Les maladies parodontales .....	9
2.2	La vitamine D .....	10
2.2.1	Les formes de vitamine D .....	10
2.2.2	Origines de la vitamine D .....	10
2.2.3	Métabolisme .....	11
2.2.4	Principaux rôles.....	12
2.2.5	Valeurs recommandées .....	13
<b>3</b>	<b>Physiologie .....</b>	<b>14</b>
3.1	Physiologie osseuse et vitamine D .....	14
3.2	Physiologie immunitaire et vitamine D .....	15
<b>4</b>	<b>Matériel et Méthode.....</b>	<b>18</b>
4.1	Critères d'inclusion.....	19
4.2	Critères d'exclusion .....	19
<b>5</b>	<b>Résultats.....</b>	<b>20</b>
5.1	Les effets sur la gingivite.....	20
5.2	Les effets sur la maladie parodontale .....	20
5.3	Les effets sur la parodontite agressive.....	21
5.4	Les effets de la supplémentation et des apports en vitamine D .....	22
5.5	Les effets au niveau de l'inflammation et de l'immunité .....	23
5.6	Les effets au niveau de l'os alvéolaire.....	25
5.7	Polymorphisme du récepteur de la vitamine D .....	25
<b>6</b>	<b>Discussion.....</b>	<b>27</b>
<b>7</b>	<b>Conclusion .....</b>	<b>31</b>
<b>8</b>	<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>32</b>



## Table des Figures

Figure 1 : Le parodonte sain .....	4
Figure 2 : Espace biologique (mesures simplifiées).....	5
Figure 3 : Vascularisation parodontale .....	6
Figure 4 : Modèle infectieux étiopathogénique des parodontites .....	7
Figure 5 : Métabolisme de la vitamine D3 .....	11
Figure 6 : Les actions du calcitriol .....	12
Figure 7 : Taux recommandés de vitamine D : dosage du calcidiol .....	13
Figure 8 : Séquence de la différenciation des cellules osseuses, sous contrôle hormonal.....	14
Figure 9 : Mécanisme de la différenciation ostéoclastique .....	15
Figure 10 : Induction de la production de la cathélicidine dans les macrophages .....	16
Figure 11 : Vue d'ensemble des actions immunomodulatrices du calcidiol et du calcitriol.....	17
Figure 12 : Processus de sélection des articles de la première recherche .....	18
Figure 13 : Processus de sélection des articles de la deuxième recherche.....	18

## 1 Introduction

Les maladies parodontales ou parodontopathies peuvent être définies comme des maladies infectieuses multifactorielles. Elles sont caractérisées par des symptômes et signes cliniques qui peuvent inclure une inflammation visible ou non, des saignements gingivaux spontanés ou provoqués, une formation de poches en rapport avec des pertes d'attache et d'os alvéolaire et une mobilité dentaire. Ces maladies parodontales peuvent conduire à des pertes de dents.<sup>1</sup>

De nombreux facteurs de risque ont déjà été identifiés, en particulier le rôle de la flore bactérienne, de l'hygiène, des habitudes de vie, de la ménopause, de la grossesse et de certaines pathologies comme le diabète et le VIH.

Il existe aussi des facteurs locaux (caries, tartre, morphologie dentaire) et généraux (âge, sexe, facteurs génétiques, déficits immunitaires) qui favorisent ou aggravent les maladies parodontales.<sup>1</sup>

La vitamine D est une vitamine liposoluble dont le rôle phosphocalcique sur le métabolisme osseux est établi depuis longtemps.

La connaissance de la physiologie de la vitamine D a considérablement progressé ces dernières années, avec la mise en évidence de son récepteur dans la plupart des tissus, influençant donc l'expression génique d'un tiers du génome. De plus, il a été mis en évidence qu'elle est impliquée dans la prolifération cellulaire, l'apoptose et l'angiogénèse.

Grâce à de nombreuses études, on connaît donc maintenant son influence et ses effets extra-osseux potentiels et notamment ses effets anti-inflammatoires, anti-infectieux, anti-tumoraux et protecteurs cardiovasculaires.<sup>44</sup>

La vitamine D agit donc sur la physiologie osseuse, immunitaire et vasculaire, autant d'éléments impliqués dans les pathologies parodontales. Le statut en vitamine D pourrait être un paramètre influençant les maladies parodontales. C'est donc pour cela que nous avons décidé de nous pencher plus en détails sur son mécanisme d'action.

Après un rappel concernant la physiopathologie parodontale, nous reviendrons sur le métabolisme de la vitamine D et ses effets physiologiques immunitaires et osseux.

Puis, nous donnerons les résultats de notre recherche bibliographique concernant l'impact de la vitamine D sur le parodonte.

Enfin, nous évoquerons dans la discussion les similitudes et les différences observées entre l'impact de la vitamine D au niveau de la physiologie parodontale et de la physiologie générale.

## 2 Rappels

### 2.1 Parodonte et pathologie parodontale

#### 2.1.1 Parodonte sain

Le parodonte est défini par l'ensemble des tissus qui entourent et soutiennent la dent. Il comprend la gencive, l'os alvéolaire, le ligament alvéolo-dentaire ou desmodonte et le cément (figure 1).<sup>47</sup>

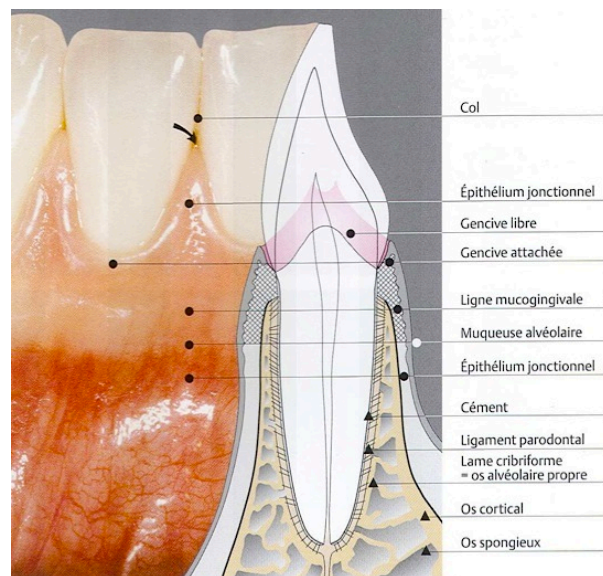
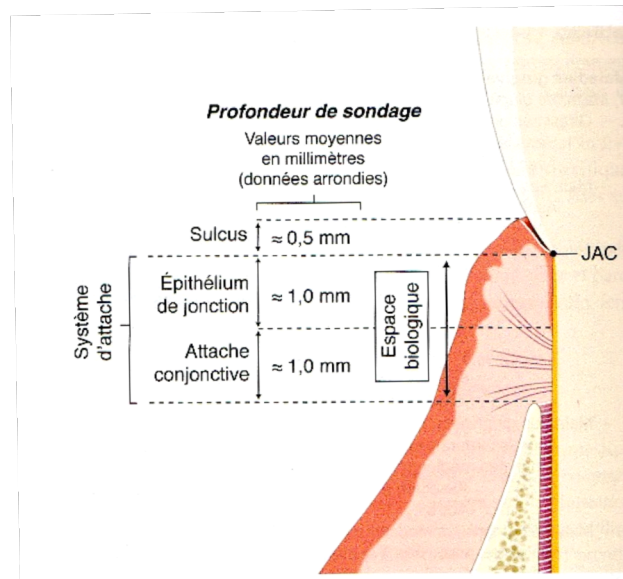


Figure 1 : Le parodonte sain<sup>47</sup>

**La caractéristique principale du parodonte sain** est le lien particulier qui existe entre les tissus mous et les tissus durs. Au niveau marginal c'est la gencive qui constitue le lien par l'intermédiaire d'un système d'attache épithélio-conjonctif. L'attache épithéliale est constituée de l'épithélium jonctionnel, accolé à la dent par des hémidesmosomes. L'attache conjonctive est composée de fibres collagéniques insérées dans le cément.<sup>8</sup>

L'espace biologique (figure 2) est constitué par la somme des hauteurs de l'attache épithéliale et de l'attache conjonctive. Cette hauteur correspond à la distance entre le fond du sulcus et le rebord crestal de l'os alvéolaire. La profondeur du sulcus n'est pas comprise dans l'espace biologique. Les valeurs moyennes de l'espace biologique oscillent entre 2,15 mm et 2,30 mm.<sup>8</sup>



**Figure 2 : Espace biologique (mesures simplifiées) <sup>8</sup>**

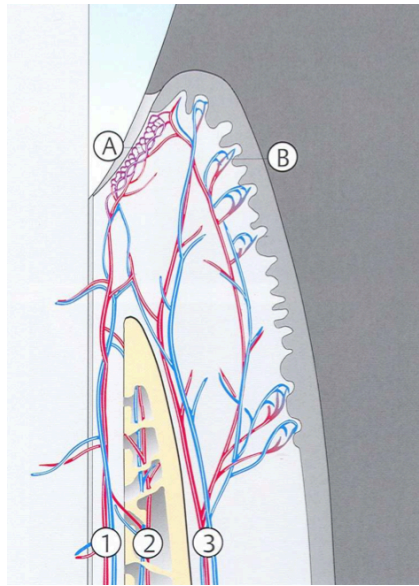
**Le desmodonte** est un tissu conjonctif qui assure la connexion entre l'os et le ciment. Il est situé sur tout le pourtour radiculaire. Il est formé d'une substance fondamentale qui contient des cellules, des fibres ainsi que des éléments vasculaires et nerveux.

Parmi les cellules du desmodonte, on retrouve des fibroblastes et des fibrocytes, des cellules osseuses et cémentaires ainsi que des cellules immunitaires telles que les leucocytes polymorphonucléaires, les plasmocytes, les mastocytes, les macrophages et les lymphocytes.

C'est grâce à la présence de cellules osseuses que le desmodonte participe au remodelage osseux et grâce à la présence de cellules immunitaires qu'il va produire des médiateurs pro-inflammatoires tels que les cytokines. <sup>45</sup>

**La vascularisation parodontale** est un réseau microcirculatoire dense issu de subdivisions des artères faciale, maxillaire et sublinguale (figure 3). Au sein de ce réseau, il existe des interrelations vasculaires entre le desmodonte, l'os alvéolaire et la gencive.

- la vascularisation de l'os alvéolaire est issue des artères alvéolaires supérieure et inférieure essentiellement. Au niveau de la corticale interne on trouve de nombreux pertuis par lesquels la vascularisation du ligament est assurée.
- la vascularisation du desmodonte est assurée par un réseau de vaisseaux sanguins qui entourent la racine des dents. Elle est anastomosée dans la zone apicale (avec des ramifications qui traversent la paroi osseuse au fond de l'alvéole), dans la zone moyenne (avec le réseau vasculaire intra-osseux) et dans la zone cervicale (avec le réseau vasculaire de la gencive libre).
- la vascularisation de la gencive a lieu dans le chorion gingival à partir des faisceaux supra-périostés et du desmodonte. <sup>45</sup>



**Figure 3 : Vascularisation parodontale** <sup>47</sup>

*1. Ligament parodontal, 2. Procès alvéolaire, 3. Gencive / A. Plexus veineux, B. Anse capillaire*

## 2.1.2 Les modifications histopathologiques

### 2.1.2.1 Etiopathogénie : le rôle de la flore

La flore a un rôle particulier dans le développement des maladies parodontales.

Dans la cavité buccale, les bactéries constituent une flore compatible avec l'état de santé buccale : les bactéries potentiellement pathogènes résident dans la cavité buccale en équilibre fragile avec l'écosystème de l'hôte. Lors d'un déséquilibre, les bactéries commensales deviennent pathogènes.

Le développement des maladies parodontales est associé à la présence de bactéries et à la formation d'un biofilm par coopération bactérienne. La maladie parodontale est caractérisée par un déséquilibre de la flore en faveur des bactéries gram-. <sup>1</sup>

### 2.1.2.2 Aspects histopathologiques

En 1976, Page et Schroeder ont décrit les aspects histopathologiques des lésions parodontales selon quatre stades chronologiques. Les trois premiers concernent les gingivites et le dernier les parodontites. Les quatre stades sont : lésion initiale, lésion précoce, lésion établie et lésion avancée. <sup>35</sup>

**La lésion initiale** apparaît dans les 2 à 4 jours qui suivent le début de l'accumulation de la plaque bactérienne. Elle correspond à une augmentation des activités des mécanismes de défense de l'hôte normalement présents dans les tissus gingivaux. La lésion initiale est très confinée et affecte la partie

la plus coronaire de l'épithélium de jonction. Elle est caractérisée par l'accumulation d'un nombre important de polymorphonucléaires neutrophiles (PMN) à l'intérieur de l'épithélium de jonction et dans la partie la plus apicale de l'épithélium sulculaire.<sup>10</sup>

**La lésion précoce** apparaît après 4 à 7 jours d'accumulation de plaque. Elle se traduit par un infiltrat cellulaire dense situé à la partie apicale de l'épithélium sulculaire et est constituée principalement de lymphocytes et quelques rares plasmocytes et macrophages. L'infiltrat inflammatoire atteint la portion coronaire du tissu conjonctif.<sup>10</sup>

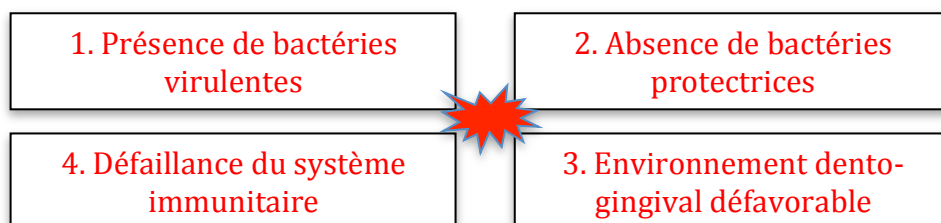
**La lésion établie ou gingivite établie** se forme si la stimulation bactérienne persiste ou si les mécanismes de défense ne sont pas parvenus à contrôler les bactéries. La lésion reste toujours centrée autour du fond du sulcus, mais son extension au sein du tissu conjonctif gingival progresse, parallèlement à la destruction de collagène.<sup>10</sup>

**La lésion avancée ou parodontite** correspond à des altérations du tissu conjonctif dans la partie la plus apicale avec prédominance de plasmocytes, perte de collagène sous l'épithélium de jonction, fibrose, formation de poches, présence de plasmocytes altérés. On observe une extension de la lésion dans l'os parodontal et le ligament.<sup>10</sup>

#### 2.1.2.3 Conditions de la perte d'attache

Il existe pour les maladies parodontales un modèle étiologique qui suppose qu'il faille réunir un certain nombre de conditions pour que les destructions tissulaires apparaissent.

4 conditions sont nécessaires pour déclencher une perte d'attache. Ces conditions sont décrites par le « modèle de Socransky »<sup>38</sup> (figure 4).



**Figure 4 : Modèle infectieux étiopathogénique des parodontites<sup>10</sup>**

#### 2.1.2.4 Mécanisme de défense de l'hôte

Face à ces modifications histopathologiques va se mettre en place le mécanisme de défense de l'hôte caractérisé par une phase inflammatoire.

La première ligne de défense de l'hôte est assurée par l'immunité innée, non spécifique, dans laquelle on retrouve des facteurs solubles (interféron, peptides antimicrobiens :  $\alpha$  et  $\beta$  défensines et cathélicidine), des cellules (monocytes, macrophages, dendritiques, polynucléaires, mastocytes, Natural Killer (NK) et les cellules présentatrices d'antigène).

Lorsque cette première réponse ne suffit pas à éliminer l'agent pathogène, l'immunité acquise, spécifique, se déclenche. Cette deuxième ligne de défense est constituée de lymphocytes (B et T) et de cellules présentatrices d'antigène. L'immunité acquise est dotée de mémoire, ce qui permet une réponse plus rapide lors d'une nouvelle exposition à l'agent pathogène.<sup>47</sup>

Ce sont les métabolites et certaines structures bactériennes de la plaque qui vont attirer ces cellules de défense. Les protéines des vésicules bactériennes, le lipopolysaccharide et les formylpeptides vont stimuler les tissus et les vaisseaux, soit directement grâce aux mastocytes proches des tissus, soit indirectement par les macrophages.

Ces macrophages vont produire des cytokines pro-inflammatoires : l'interleukine 1 (IL-1), le tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), les Métalloprotéinases Matricielles (MMPs), la prostaglandine (PGE2) et l'interleukine 8 (IL-8). Ces cytokines vont attirer les PMN dans le tissu.

Deux d'entre elles (IL-1 et TNF $\alpha$ ) ont un rôle clef dans la parodontite car elles sont responsables de la lyse osseuse.<sup>47</sup>

Le passage des PMN du sang au tissu se nomme la diapédèse. Le neutrophile activé va exprimer des ligands qui se fixent de façon transitoire avec les sélectines de l'endothélium vasculaire, ce qui le ralentit. Il va ensuite interagir via des intégrines avec des molécules d'adhésion. Ainsi il s'arrête et va pouvoir pénétrer la membrane basale vasculaire puis migre par chimiotactisme au niveau du site de l'infection. Les neutrophiles portent à leur surface de nombreux récepteurs de pathogènes pour la reconnaissance des bactéries à gram positif et à gram négatif.

Une fois activées, les cellules éliminent les agents pathogènes par phagocytose puis, la lyse des bactéries dans le phagolysosome va être effectuée par des enzymes lysosomales.<sup>8</sup>

### 2.1.3 Les maladies parodontales

#### 2.1.3.1 Définition

**Les maladies parodontales** sont des affections des tissus de soutien de la dent (gencive, cément, ligament parodontal et os alvéolaire) d'origine microbienne, constituées de lésions inflammatoires sous la dépendance du système de défense de l'hôte, entraînant une atteinte partielle ou complète de ses différentes structures.<sup>8</sup>

La classification de l'Académie Américaine de Parodontologie est la plus communément admise : cette classification distingue les gingivites et les parodontites selon la topographie des lésions.<sup>4</sup>

**La gingivite** est caractérisée par l'inflammation des zones papillaires et marginales de la gencive, due à la plaque dentaire. Un saignement au sondage, des rougeurs et éventuellement un œdème complètent le tableau clinique de cette maladie. La gingivite peut, mais pas obligatoirement, évoluer en parodontite.<sup>47</sup>

**La parodontite** a les mêmes caractéristiques que la gingivite mais les mécanismes inflammatoires atteignent les structures parodontales plus profondes : l'os alvéolaire et le ligament parodontal, ce qui aboutit à une perte d'attache et à la formation d'une poche parodontale.<sup>47</sup>

#### 2.1.3.2 Diagnostic

**Le diagnostic des maladies parodontales est évoqué après avoir recherché :**

- A l'inspection : des signes d'inflammation tels que les rougeurs ou l'œdème et des signes d'infection telle que la suppuration.
- A l'examen clinique : on va rechercher la quantité de plaque, le saignement au sondage, la profondeur des poches, la perte d'attache ainsi que les mobilités dentaires.
- Les examens paracliniques (imagerie, biologie, microbiologie) aident à confirmer le diagnostic.<sup>1</sup>

**Le diagnostic clinique**

- Le saignement au sondage est le saignement éventuellement observé en réaction au sondage. Il peut être évalué soit simplement en présent/absent, soit à l'aide d'indices de saignement.
- La poche est définie comme « une rupture pathologique de la liaison entre la dent et l'épithélium crévulaire, limitée à sa partie apicale par un épithélium de jonction ».
- La profondeur de poche est la distance entre le fond de la poche et le rebord gingival de la poche.



- La mesure de la perte d'attache reflète la destruction tissulaire à un moment donné. Il s'agit de la distance entre l'extrémité de la sonde et la ligne de jonction amélo-cémentaire qui correspond au niveau originel de l'attache conjonctive. Cette ligne est parfois difficile à repérer et on peut alors mesurer la perte d'attache relative qui se mesure par rapport à un point fixe et reproductible comme le bord d'une restauration ou la surface occlusale.<sup>1</sup>

### **Le diagnostic radiologique**

La radiologie permet d'évaluer les pertes de substance osseuse et la forme de ces pertes.

Il peut s'agir de radiographies panoramiques, de radiographies rétro-alvéolaires et de radiographies rétrocoronaires. On peut aussi avoir recours à la tomodensitométrie.<sup>1</sup>

### **Les examens biologiques et microbiologiques**

- Les examens biologiques vont contribuer à établir le diagnostic de la maladie parodontale et donner des informations sur le pronostic. Il s'agit de l'appréciation quantitative et qualitative d'un vecteur biologique comme par exemple le fluide gingival où l'on va doser les marqueurs biologiques tels que les marqueurs de l'inflammation (la protéine C réactive, les interleukines, la prostaglandine), les enzymes dégradant les structures tissulaires (les collagénases, l'élastase), les produits du catabolisme tissulaire, les enzymes cytoplasmiques et les récepteurs des leucocytes polynucléaires.
- Les examens microbiologiques vont permettre d'identifier les bactéries impliquées dans la genèse des maladies parodontales et de tester leur sensibilité aux antibiotiques.<sup>1</sup>

## **2.2 La vitamine D**

### **2.2.1 Les formes de vitamine D**

Les deux formes prédominantes de la vitamine D sont la vitamine D2 et la vitamine D3.

**La vitamine D2** (ergocalciférol) est dérivée de l'ergostérol et est apportée par les produits alimentaires végétaux.

**La vitamine D3** (cholécalfiérol) est obtenue principalement par une synthèse cutanée sous l'action des rayons ultra-violetes mais aussi par l'absorption de produits alimentaires d'origine animale.<sup>17</sup>

### **2.2.2 Origines de la vitamine D**

Près de 90 % des sources en vitamine D sont issues de la synthèse cutanée et les 10% restant sont issues de l'alimentation : la vitamine D a donc deux origines : endogène et exogène.

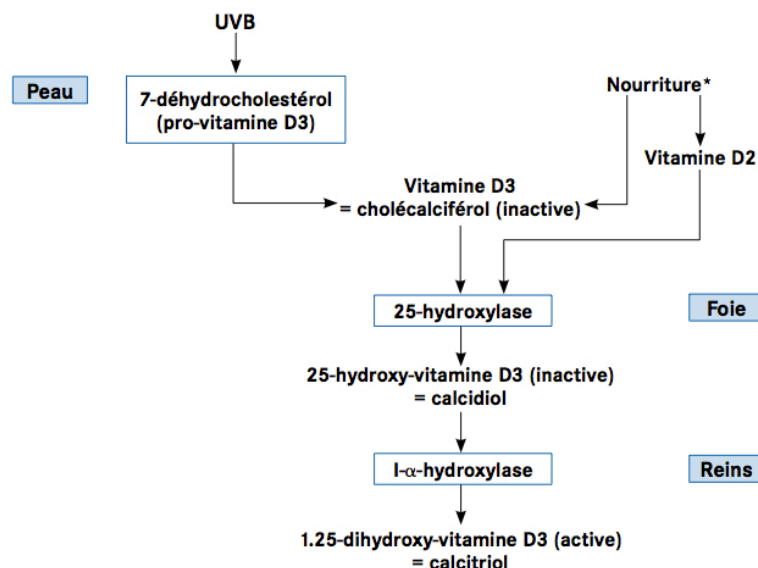
**L'origine endogène** (la principale) provient chez l'homme de la photosynthèse qui s'effectue dans les couches profondes de la peau sous l'influence des rayons UVB. Elle transforme le 7-déhydrocholestérol (7-DHC) encore appelé provitamine D3 en cholécalciférol (vitamine D3).

**L'origine exogène** (non prédominante) provient de l'alimentation, soit sous forme d'ergocalciférol (vitamine D2), soit sous forme de cholécalciférol (vitamine D3). Les aliments et les végétaux contiennent peu de vitamine D, cependant c'est dans les poissons gras (saumon, sardine), le jaune d'œuf et le foie de morue que l'alimentation en est la plus riche. Néanmoins l'alimentation ne suffit pas à compenser le manque de synthèse de vitamine D lié à l'absence d'ensoleillement notamment en hiver et en automne. <sup>17</sup>

### 2.2.3 Métabolisme

Nous allons nous intéresser principalement aux différentes formes de la vitamine D3 car ce sont elles qui jouent un rôle important au niveau métabolique. Néanmoins la vitamine D2 subit le même schéma de transformation que celui que nous allons décrire pour la vitamine D3.

Après son absorption dans l'intestin grêle grâce aux lipases et aux sels biliaires, la vitamine D3 (cholécalciférol) est transportée dans le sang par une protéine, la vitamine D Binding Protein (DBP), pour atteindre le foie où elle va subir une première transformation. Elle y est donc hydroxylée par une 25-hydroxylase et va donner le calcidiol ou 25(OH)D<sub>3</sub>. Le calcidiol, produit de cette première étape d'activation, est le principal métabolite circulant et il est la référence pour les dosages sanguins (demi vie assez longue : 3 à 4 semaines). Le calcidiol toujours inactif va rejoindre le rein soit sous sa forme libre, soit associée à la DBP. Dans le rein le calcidiol va subir une seconde hydroxylation en position 1 par l'enzyme 1- $\alpha$ -hydroxylase pour donner la forme active de la vitamine D3 : 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ou calcitriol <sup>17</sup> (figure 5).



**Figure 5 : Métabolisme de la vitamine D3** <sup>44</sup>

Plusieurs **facteurs influencent la synthèse** de vitamine D et notamment :

- l'ensoleillement qui varie en fonction de la latitude et de la saison : l'efficacité du rayonnement est insuffisant si la latitude est  $>35^\circ$ . En France la latitude est de  $45^\circ$ , l'efficacité du rayonnement est donc insuffisant.
- l'existence d'obstacles « écologiques » aux UV : poussières, brouillards et la pollution atmosphérique.
- le mode de vie : urbain et rural.
- la pigmentation cutanée (le phototype) : pour une même dose d'UV, une peau hypopigmentée produit plus de vitamine qu'une peau hyperpigmentée, ce qui explique la prédisposition des asiatiques ou des africains à avoir des carences vitaminiques.<sup>17</sup>

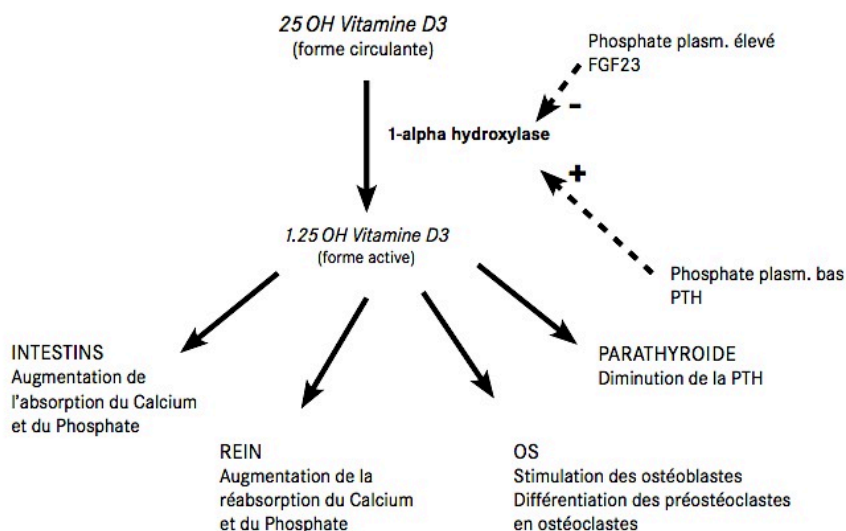
#### 2.2.4 Principaux rôles

Le métabolite actif de la vitamine D, **le calcitriol**, a plusieurs rôles :

Il a d'une part des **actions classiques sur le métabolisme phospho-calcique** :

Il stimule l'absorption intestinale du calcium et du phosphate, et au niveau de l'os, il permet la mobilisation du calcium osseux (figure 6).

Il possède d'autre part des **actions plus récemment découvertes**, grâce à la présence de son récepteur (VDR) dans de nombreux tissus lui permettant ainsi une action au niveau du système immunitaire.<sup>17</sup>



**Figure 6 : Les actions du calcitriol**<sup>44</sup>

### 2.2.5 Valeurs recommandées

Actuellement, la définition des valeurs optimales ne semble pas consensuelle.

Ainsi, aux Etats unis, deux positions s'opposent, celle de l'Endocrine Society qui fixe la valeur minimale de calcidiol à atteindre à 75 nmol/L et l'Institute of Medicine (IOM) pour lequel la valeur optimale, en concentration de calcidiol, est jugée suffisante à 50 nmol/L en population générale.

Concernant la toxicité, l'IOM rapporte qu'il est peu probable d'observer des signes de toxicité avec des apports journaliers inférieurs à 10 000 unités internationales (UI).<sup>19</sup>

En France les taux recommandés sont récapitulés dans le tableau et les notes ci dessous<sup>22</sup> :

	nmol/L	ng/mL
Taux recommandés	75-200	30-80
Insuffisance	25-75	10-30
Carence	<25	<10

**Figure 7 : Taux recommandés de vitamine D : dosage du calcidiol**

Concernant les équivalences en matière de vitamine D :

- 1 ng/mL de calcidiol = 2,5 nmol/L et 1 mg = 40 000 UI

Apports nutritionnels français conseillés :

- 400 UI/jour si <65 ans
- 600 UI/jour si >65 ans

Nouveaux apports conseillés par les experts :

- 800 à 4000\* UI/jour car des études ont confirmé la réduction du risque de fractures non vertébrales avec une administration de vitamine D à des doses d'au moins 800 UI/j en association avec 1000mg/j de calcium.<sup>9</sup>

*\* niveau supérieur sans danger chez l'adulte.*

### 3 Physiologie

#### 3.1 Physiologie osseuse et vitamine D

L'os comprend deux phases : une phase organique et une phase inorganique qui possèdent des relations métaboliques étroites. La phase organique est composée de collagène et d'une substance fondamentale, mais aussi de cellules osseuses qui sont responsables de sa formation et de son renouvellement. La phase inorganique est constituée de cristaux d'hydroxyapatite composés de calcium et de phosphate.<sup>32</sup>

L'os est en perpétuel remaniement et c'est le remodelage qui assure le remplacement de tissu osseux ancien par de l'os nouveau.

Dans le remodelage on distingue 5 phases : activation, résorption, inversion, apposition et quiescence. C'est le couplage et l'équilibre entre résorption et formation qui constituent la base du concept du remodelage. Le remodelage met en jeu des unités métaboliques osseuses les BMU (basic multi cellular units) au sein desquelles on retrouve des ostéoclastes, ostéoblastes, des cellules vasculaires et nerveuses et des ostéocytes.<sup>32</sup>

L'apposition osseuse est due aux ostéoblastes et la résorption osseuse aux ostéoclastes.

Chacune des étapes, d'activation des cellules mésenchymateuses en ostéoclastes, de modulation des ostéoclastes en ostéoblastes et de passage des ostéocytes du stade de formation au stade de résorption de l'os, est sous contrôle de la vitamine D, de la parathormone et de la calcitonine (figure 8).<sup>32</sup>

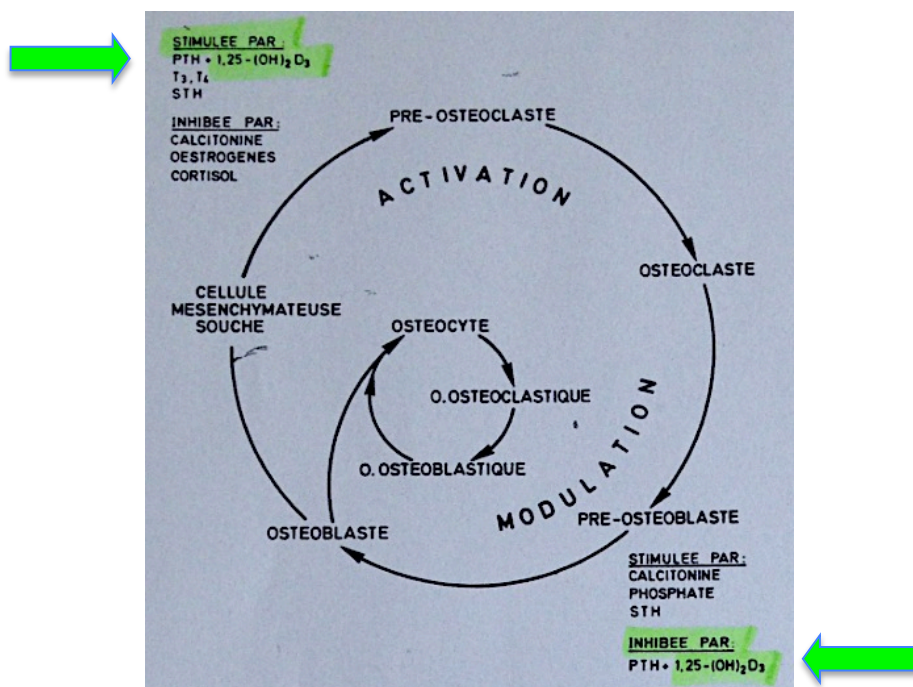


Figure 8 : Séquence de la différenciation des cellules osseuses, sous contrôle hormonal<sup>32</sup>

Les ostéoblastes vont exprimer deux régulateurs importants du remodelage osseux : RANKL et l'ostéoprotégérine (OPG).

La liaison de RANKL à son récepteur RANK (présent à la surface des cellules progénitrices des ostéoclastes) déclenche une cascade de signalisation qui induit la différenciation et la maturation des ostéoclastes. Cette liaison peut être bloquée par l'OPG.

Le calcitriol, après s'être lié à son récepteur VDR présent dans les ostéoblastes, va augmenter la production de RANKL et inhiber la production d'OPG.

Le calcitriol va donc stimuler l'ostéoclastogénèse et donc la résorption osseuse (figure 9).

Cette action stimulante permet non seulement de libérer le calcium à partir de l'os mais aussi d'initialiser la résorption afin de préparer le remodelage osseux.<sup>17</sup>

## Différenciation ostéoclastique

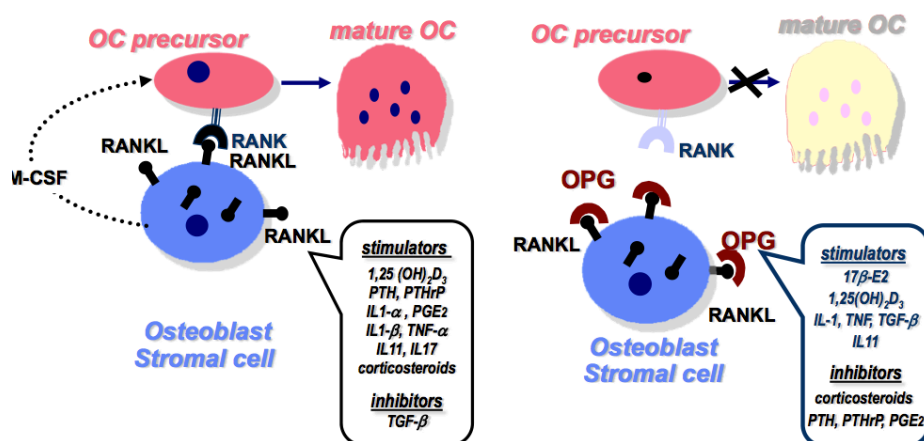


Figure 9 : Mécanisme de la différenciation ostéoclastique<sup>14</sup>

### 3.2 Physiologie immunitaire et vitamine D

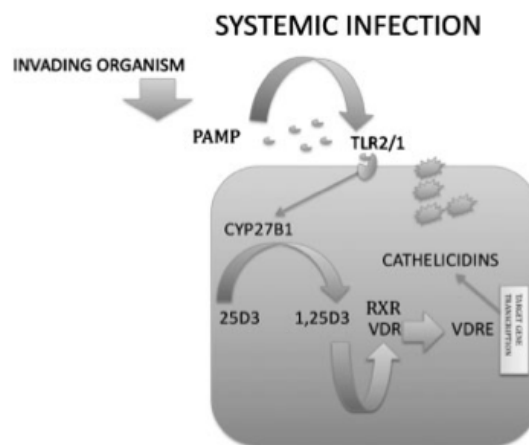
Les défenses immunitaires revêtent deux composantes : l'immunité innée et l'immunité acquise que nous avons décrites précédemment (cf paragraphe 2.1.2.4).

Certaines cellules de l'immunité telles que les monocytes, les macrophages, les cellules dendritiques et les lymphocytes B et T activés possèdent la 1-α-hydroxylase (CYP27B1). Cette enzyme leur permet de synthétiser la forme active de la vitamine D (calcitriol ou 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) à partir du calcidiol (25(OH)D<sub>3</sub>) suite à des stimuli immunologiques. Il s'agit de la production autocrine et/ou paracrine

du calcitriol. Le calcitriol, qui provient soit de la voie autocrine soit de la voie endocrine (après hydroxylation par le rein), se fixe sur le récepteur cytosolique VDR pour assurer ses fonctions.<sup>26</sup>

Toutes les cellules de l'immunité expriment le récepteur de la vitamine D (VDR) : les monocytes-macrophages et les cellules dendritiques à l'état basal, alors que les lymphocytes B et T l'expriment essentiellement à l'état activé.<sup>6 26</sup>

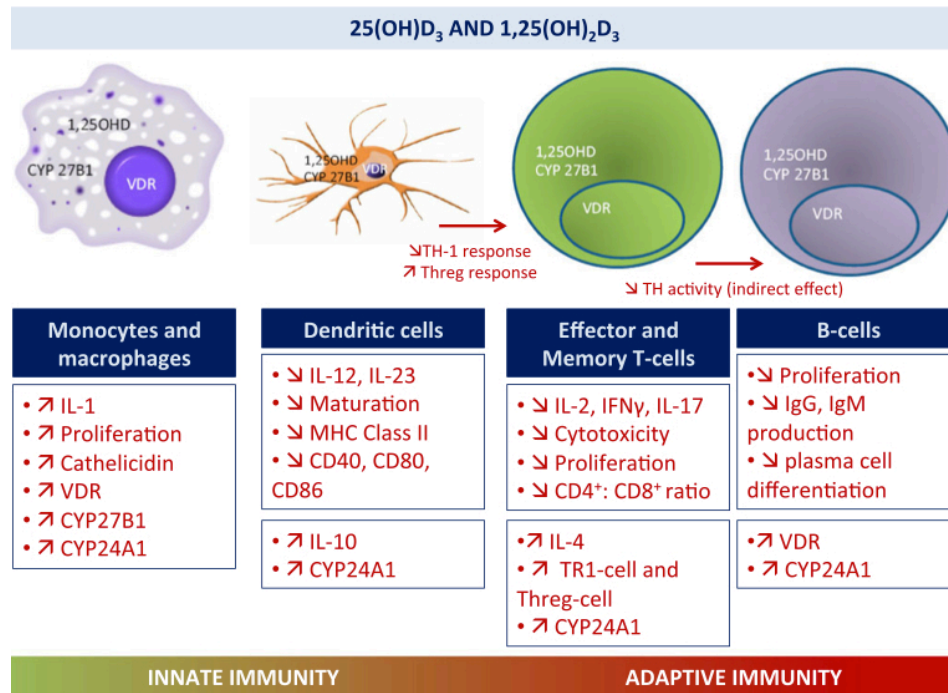
Le complexe VDR-calcitriol se dirige vers le noyau cellulaire où il se fixe au récepteur de l'acide rétinoïque (RXR). Ce complexe RXR-VDR-calcitriol va se lier à l'ADN au niveau de séquences spécifiques (séquences VDRE = éléments de réponse à la vitamine D). Ces séquences spécifiques sont proches de certains gènes qui verront leur expression activée ou réprimée, ce qui influence la synthèse de diverses protéines de l'immunité comme la cathélicidine (figure 10).<sup>37</sup>



**Figure 10 : Induction de la production de la cathélicidine dans les macrophages**<sup>37</sup>

Le calcitriol contrôlerait donc plus de 500 gènes, entre autres :

- Au niveau des macrophages : activation des gènes de la cathélicidine, activation de l' $\alpha$ -defensine 2.
- Au niveau des cellules dendritiques : blocage de la différenciation en lymphocytes Th1 et Th17 et augmentation de l'IL10.
- Au niveau des lymphocytes B : diminution de la prolifération des lymphocytes B activés et augmentation de l'expression de l'IL10.
- Au niveau des lymphocytes T : augmentation de la production de l'IL4 et l'IL5, diminution de la production de l'IL2, l'IL6, l'IL17 et de l'interféron  $\gamma$  (figure 11).<sup>26</sup>



**Figure 11 : Vue d'ensemble des actions immunomodulatrices du calcidiol et du calcitriol <sup>26</sup>**



#### 4 Matériel et Méthode

Notre travail porte sur deux grands axes qui sont l'impact de la vitamine D sur la physiologie parodontale d'une part et sur la physiologie générale d'autre part.

Tout d'abord **nous avons réalisé une première recherche**, sur la base de données Pub Med d'août 2014 à mai 2015, en utilisant les associations de mots-clefs suivants :

- « vitamin D [Mesh terms] AND periodontitis [Mesh terms] »
- « vitamin D [Mesh terms] AND periodontal »
- « vitamin D [Mesh terms] AND periodontal diseases [Mesh terms] »
- « vitamin D [Mesh terms] AND alveolar bone »



**Figure 12 : Processus de sélection des articles de la première recherche**

Puis, **nous avons réalisé une seconde recherche** toujours sur la base de données Pub Med d'août 2014 à mai 2015. Le but de cette recherche a été d'obtenir des résultats sur l'impact de la vitamine D au niveau de la physiologie générale pour pouvoir les comparer avec les résultats précédents.

Les associations de mots-clefs ont été les suivantes :

- « vitamin D AND bone remodeling AND osteoblast AND osteoclast AND rankl »
- « vitamin D [Mesh terms] AND bone remodeling [Mesh terms] »
- « vitamin D [Mesh terms] AND innate immunity [Mesh terms] AND adaptive immunity [Mesh terms] »
- « calcium AND vitamin D AND vascular effects »



**Figure 13 : Processus de sélection des articles de la deuxième recherche**

Au final, **33 articles** ont été retenus pour notre travail.

#### 4.1 Critères d'inclusion

Nous avons sélectionné les articles portant sur les humains et datant de moins de 10 ans et nous avons choisi de garder toutes les études cliniques, qu'elles soient transversales ou longitudinales, nous avons également gardé les revues.

#### 4.2 Critères d'exclusion

Tous les articles portant sur les animaux et de plus de 10 ans ont été exclus. Nous avons éliminé les études sur les patients atteints de pathologies associées telles que le diabète ou l'insuffisance rénale chronique. Cependant nous avons gardé les études portant sur les patients atteints d'ostéoporose.

## 5 Résultats

### 5.1 Les effets sur la gingivite

**2 études<sup>13 20</sup> s'intéressent à l'effet de la vitamine D sur la gingivite et nous rapportent une association entre le taux de calcidiol et la gingivite.**

Dietrich et al.<sup>13</sup> ont étudié les effets de la vitamine D sur la gingivite. Leurs mesures se basent sur le saignement au sondage chez des patients âgés de 13 à 90 ans. Ils ont choisi de diviser leur groupe en quintile : les sujets du plus haut quintile (qui ont les plus hauts taux de calcidiol : en moyenne 99,6 nmol/L) ont 20% de risque en moins d'avoir des saignements au sondage que les sujets du plus bas quintile (qui ont les plus bas taux de calcidiol : en moyenne 32,4 nmol/L).

Hiremath et al.<sup>20</sup> ont aussi rapporté les effets de la vitamine D sur la gingivite en menant une étude randomisée et contrôlée chez des patients de 18 à 64 ans. Les patients sont divisés en 4 groupes et vont recevoir des doses de vitamine D (ultra-D3) égales à 500UI/j, 1000 UI/j, 2000UI/j ou un placebo pendant 3 mois. On constate qu'il y a un effet anti-inflammatoire sur la gingivite qui est plus important chez les patients qui reçoivent une administration de vitamine D par rapport aux patients qui reçoivent le placebo. On constate aussi que les effets sont plus rapides pour une dose égale à 2000UI/j.

### 5.2 Les effets sur la maladie parodontale

**Plusieurs études<sup>7 12 24 33</sup> nous rapportent une association entre le taux de calcidiol et la maladie parodontale.**

Millen et al.<sup>33</sup> ont exposé, après une étude menée sur 920 femmes ménopausées, que le taux de calcidiol est inversement associé au saignement gingival. Des femmes avec des niveaux adéquats de calcidiol ( $\geq 50$  nmol/L) ont 33% de risque en moins d'avoir une maladie parodontale et 42% de risque en moins d'avoir  $\geq 50\%$  des sites gingivaux qui saignent, que des femmes avec des niveaux inadéquats ( $< 50$  nmol/L) de calcidiol. De plus, ils nous indiquent que le taux de calcidiol est inversement associé à certains paramètres de la maladie parodontale comme la profondeur de poche au sondage. Cependant ils n'observent pas d'association entre le taux de calcidiol et la mesure de la hauteur de la crête alvéolaire.

Une autre étude de Dietrich et al.<sup>12</sup>, portant sur 11202 sujets (femmes et hommes) qui ont  $\geq 20$  ans, nous montre qu'il existe une association entre le taux de calcidiol et la maladie parodontale. Ils nous révèlent que l'âge modifie cette association. Ils constatent que de bas taux en calcidiol chez les sujets

masculins ou féminins de 50 ans ou plus sont associés à une perte d'attache plus importante. Tandis que chez les sujets qui ont moins de 50 ans, ils ne constatent pas d'association significative entre le taux de calcidiol et la perte d'attache.

Jimenez et al.<sup>24</sup> ont suivi pendant 20 ans, 42730 hommes âgés de 40 à 75 ans. Les hommes de cette étude sont des professionnels de santé avec 50% d'entre eux qui sont dentistes. Ils ont choisi de diviser leur groupe en quintile. Ils ont observé que les hommes du plus haut quintile (qui ont les plus hauts taux de calcidiol) ont 20% de risque en moins de perte des dents que les hommes du plus bas quintile. Ils ont rapporté qu'un taux plus élevé de calcidiol va diminuer le risque de la maladie parodontale et le risque de perte des dents.

Une étude portant sur 117 femmes enceintes avec maladie parodontale et 118 femmes enceintes en bonne santé a été menée par Boggess et al.<sup>7</sup>. Elle indique que les femmes enceintes avec une maladie parodontale (sévère ou modérée) ont des taux plus bas de calcidiol que les femmes enceintes sans maladie parodontale. Un taux inférieur à 75 nmol/L de calcidiol chez ces femmes enceintes est associé à la présence de maladie parodontale (sévère ou modérée).

Les résultats de l'impact du taux de calcidiol lors d'une chirurgie parodontale ont été recherchés par Bashutski et al. chez 40 patients atteints de parodontite chronique sévère<sup>5</sup>. On retient qu'un individu déficient en calcidiol (40 à 47,5 nmol/L) a moins de chance d'avoir des résultats satisfaisants après une chirurgie parodontale qu'un individu avec des taux adéquats. Ces individus déficients ont moins de gain d'attache clinique et moins de réduction de profondeur de poche après la chirurgie par rapport aux sujets qui ont des taux adéquats. Ils nous indiquent que les taux de calcidiol doivent être suffisants bien avant la chirurgie et qu'une supplémentation au moment de la chirurgie ne suffit pas à améliorer les résultats.

### 5.3 Les effets sur la parodontite agressive

**Liu et al. et Zhang et al. ont regardé les taux de calcidiol chez des patients atteints de parodontite agressive<sup>28 29 48</sup>.**

L'étude de Liu et al.<sup>29</sup> compare les taux de calcidiol entre 52 sujets atteints de parodontite chronique, 66 sujets atteints de parodontite agressive et 60 sujets sains. Les sujets atteints de parodontite agressive ont des taux plus élevés de calcidiol que les témoins en bonne santé. Il n'y a pas de différence significative pour les taux de calcidiol chez les patients atteints de parodontite chronique par rapport aux témoins en bonne santé et aux sujets atteints de parodontite agressive.

Zhang et al.<sup>48</sup> ont recruté 44 patients atteints de parodontite agressive et 32 patients sains. Ils ont trouvé des niveaux plus élevés de calcidiol et de protéine de transport de la vitamine D (DPB) chez les patients atteints de parodontite agressive par rapport aux patients sains.

Liu et al.<sup>28</sup> ont étudié les effets de la thérapie initiale parodontale sur le taux de calcidiol chez 19 patients atteints de parodontite agressive.

Le fluide gingival des patients a été prélevé avant la thérapie (T0) puis à T+2 mois et à T+6 mois.

Les prélèvements sanguins ont été obtenus à T0 puis à T+2 mois.

Les résultats montrent une réduction systémique et locale des niveaux de calcidiol après la thérapie initiale.

#### 5.4 Les effets de la supplémentation et des apports en vitamine D

**2 articles<sup>15 25</sup> se penchent sur les effets d'une supplémentation en vitamine D associée à du calcium.**

Garcia et al.<sup>15</sup> ont pris deux groupes de 23 femmes ménopausées âgés de 50 à 80 ans et atteintes de parodontite chronique. Ils ont administré  $\geq 400$  UI/j de vitamine D +  $\geq 1000$  mg/j de calcium au premier groupe tandis que le deuxième groupe n'a reçu aucune supplémentation de vitamine D ni de calcium. Les données ont été collectées à T0, T+6 mois et à T+12 mois.

En moyenne les paramètres parodontaux : indice gingival, indice de plaque, profondeur de poche, perte d'attache, saignement au sondage, indice de tartre et l'atteinte de la furcation sont 23%, 19,9% et 15,6% meilleurs à T0, T+6 mois et à T+12 mois respectivement, chez les patientes supplémentées en vitamine D et calcium que chez les non supplémentées.

Krall et al.<sup>25</sup> ont étudié chez 145 sujets âgés de 65 ans et plus les effets d'une prise de 700 UI/j de vitamine D + 500mg/j de calcium ou les effets de la prise d'un placebo sur une période de 3 ans. Un questionnaire a été distribué pour évaluer la perte des dents à T+18mois et à T+36mois. Ils ont conclu que la prise de vitamine D et de calcium est associée à un risque plus faible de perte des dents chez les patients de 65 ans ou plus (femmes et hommes).

**2 articles<sup>2 40</sup> analysent les apports de vitamine D.**

Alshoubi et al.<sup>2</sup> ont suivi 562 hommes vétérans, dont la moyenne d'âge est de 62 ans, pendant 12 ans. Les estimations des apports journaliers de vitamine D ont été rapportées par un questionnaire. Les apports journaliers ont été classés en 3 groupes : 1) :  $< 400$  UI/j de vitamine D 2)  $\geq 400$ UI/j mais

<800UI de vitamine D et 3)  $\geq$  800UI/j de vitamine D. Ils ont démontré qu'un apport journalier de vitamine D  $\geq$  800 UI est associé à moins de risque de parodontite sévère et de perte d'os alvéolaire (de modérée à sévère) qu'un apport <400 UI/j.

Stewart et al.<sup>40</sup> dans leur revue de la littérature ont rapporté une association entre l'ostéoporose et la perte des dents chez des patients ayant des apports insuffisants en calcium et vitamine D.

L'apport insuffisant de calcium et vitamine D serait un facteur de risque commun entre l'ostéoporose et la perte des dents.

Ils indiquent qu'un taux adéquat de calcium influence de façon positive le pic optimal de masse osseuse et réduit le risque de perte des dents. Néanmoins, dans leur recherche ils ne relèvent pas d'association entre la prise de vitamine D et la perte des dents.

## 5.5 Les effets au niveau de l'inflammation et de l'immunité

### **4 études<sup>3 27 42 43</sup> se penchent plus particulièrement sur l'effet de la vitamine D sur la réponse inflammatoire et sur les cytokines pro-inflammatoires.**

Andrukhov et al.<sup>3</sup> ont choisi de regarder l'effet du calcidiol et du calcitriol sur deux types de cellules du ligament parodontal après stimulation par des pathogènes parodontaux (*Porphyromonas gingivalis* et son LPS). Les premières cellules sont des clones commerciaux de fibroblastes humains isolés sur des hommes de 16 ans, les deuxièmes cellules sont des cellules du ligament parodontal issues du parodonte sain de donneur après extraction des 3 èmes molaires. Ils ont aussi recherché l'implication du récepteur de la vitamine D en utilisant des interférences et des délétions sur l'ARN du récepteur.

Le calcidiol et le calcitriol diminuent les taux d'IL6, IL8 et MPC1 (Monocyte Chemoattractant Protein1) au niveau des fibroblastes commerciaux. Au niveau des cellules du ligament parodontal, ils diminuent les taux d'IL8 et MPC1 mais n'ont pas d'effet sur le taux d'IL6. Les interférences au niveau du récepteur de la vitamine D vont abolir les effets du calcidiol et du calcitriol. Le calcidiol et le calcitriol modulent donc la réponse inflammatoire des cellules du ligament parodontal humain grâce à leur récepteur VDR.

Tang et al.<sup>42</sup> ont regardé les effets du calcitriol sur les cellules du ligament parodontal humain après stimulation par le pathogène parodontal : *Porphyromonas gingivalis*. Pour cela, ils ont utilisé des cellules du ligament parodontal issues du parodonte sain de 10 donneurs après extraction dentaire pour raison orthodontique. Les cellules sont traitées avec *P.gingivalis* seulement, avec le calcitriol seulement ou avec les deux combinés. Le calcitriol diminue le taux d'IL8 en présence ou en l'absence de *P.gingivalis*. Le calcitriol n'a pas d'effet sur le taux d'IL6 en présence ou non de *P.gingivalis*. Le

calcitriol va donc potentiellement inhiber l'inflammation parodontale déclenchée par *P.gingivalis* en inhibant l'expression d'IL8.

Liu et al.<sup>27</sup> ont recherché la présence d'un site de synthèse du calcidiol dans les cellules du ligament parodontal. Pour cela ils ont utilisé deux types de cellules : des cellules du ligament parodontal issues de troisième molaire de 5 donneurs en bonne santé, et des fibroblastes gingivaux des mêmes donneurs. Après incubation avec de la vitamine D3, les cellules du ligament parodontal et les fibroblastes gingivaux ont été capables de produire le calcidiol.

Ils ont retrouvé dans les deux types de cellules la présence de CYP27A1 qui joue le rôle de 25-hydroxylase et qui permet la formation de calcidiol en présence de vitamine D3.

Le ligament parodontal fait donc partie des sites de synthèse extra hépatique du calcidiol grâce à la présence dans ces cellules d'une 25-hydroxylase.

Teles et al.<sup>43</sup> ont regardé chez 56 patients atteints de parodontite chronique s'il existe une relation entre les taux d'IL6, de leptine, d'adiponectine et de calcidiol. Ils ont trouvé que le taux de calcidiol évolue de façon inverse aux taux d'IL6 et de leptine (qui sont deux molécules à rôle pro-inflammatoire). Ce qui permet de mettre en évidence le rôle antagoniste entre ces deux molécules et le calcidiol dans l'inflammation. Au contraire, ils ont relevé que le taux de calcidiol évolue de la même façon que celui de l'adiponectine (un médiateur anti-inflammatoire), ce qui supporte l'idée du rôle anti-inflammatoire du calcidiol.

## **2 études<sup>30 37</sup> ont examiné le rôle de la vitamine D3 au niveau de l'immunité innée parodontale.**

McMahon et al.<sup>30</sup> ont examiné le rôle du calcitriol au niveau de l'immunité innée de l'épithélium gingival humain. Le calcitriol provoque une induction d'une molécule jouant un rôle important dans l'immunité : la cathélicidine. De plus, ils nous révèlent la présence d'une 1- $\alpha$ -hydroxylase au niveau de l'épithélium gingival ce qui permet aussi au calcidiol d'activer l'immunité innée.

Le rôle de la vitamine D dans l'immunité innée est aussi discuté par Schwalfenberg<sup>37</sup>. Il nous rapporte qu'elle va renforcer les barrières physiques de la cavité orale et permettre la production de peptides antimicrobiens tels que les défensines et la cathélicidine lors de l'exposition à l'agent infectieux.

## 5.6 Les effets au niveau de l'os alvéolaire

Mesa et al.<sup>31</sup> ont mené une étude sur 319 patients âgés de 21 à 47 ans. Ils ont analysé 319 radiographies panoramiques correspondant à ces patients et sur 72 patients sélectionnés au hasard, ils ont étudié l'expression du gène de la vitamine D (VDR). Ils ont conclu qu'il n'existe pas d'association entre la perte d'os alvéolaire et le génotype du récepteur de la vitamine D.

Jabbar et al.<sup>23</sup> ont réalisé une étude sur 185 femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose et 185 témoins sans ostéoporose. Ils ont regardé les taux de calcidiol et les taux des marqueurs du remodelage osseux : RANKL, OPG, du Télopeptide C terminal du collagène de type I (CTX : marqueur de la résorption). Ils nous ont rapporté que les femmes avec maladie parodontale active ou passée ont des taux de calcidiol plus bas et des taux plus élevés de RANKL, OPG et de CTX que les femmes sans maladie parodontale.

Tang et Meng<sup>41</sup> ont regardé l'effet du calcitriol, de l'induction ostéogénique et d'un placebo sur les cellules du ligament parodontal humain. Le calcitriol va avoir tendance à augmenter l'expression de RANKL et VDR et à diminuer l'expression d'OPG alors que l'induction ostéogénique va avoir tendance à diminuer les niveaux de RANKL et VDR.

Le calcitriol va donc promouvoir l'ostéoclastogénèse en augmentant les niveaux de RANKL et en inhibant les niveaux d'OPG au niveau des cellules du ligament parodontal humain. Le ligament parodontal humain peut donc jouer un rôle grâce au calcitriol dans le remodelage de l'os alvéolaire.

## 5.7 Polymorphisme du récepteur de la vitamine D

**Plusieurs auteurs ont rapporté des associations entre le polymorphisme du gène du récepteur de la vitamine D (VDR) et les maladies parodontales. Mais des résultats contradictoires ont aussi été observés.**

Deng et al.<sup>11</sup> ont suggéré que chez les patients atteints de parodontite chronique, on retrouve une plus petite fréquence de génotype bb du polymorphisme BsmI, une plus forte fréquence du génotype AA du polymorphisme ApaI et TT du polymorphisme TaqI chez les patients asiatiques. Aucune association n'est observée pour la parodontite agressive.

Park et al.<sup>36</sup> ont rapporté que le polymorphisme du gène du VDR chez des patients atteints de parodontite agressive peut donner une protéine plus courte. Cette protéine plus courte peut avoir une influence sur le risque de parodontite agressive.



Wang et al.<sup>46</sup> ont trouvé une association significative entre le polymorphisme TaqI du gène du récepteur VDR et la parodontite chronique sévère. Le génotype TT et l'allèle T sont plus fréquemment retrouvés chez les patients atteints de parodontite chronique sévère que chez les patients sains.

Gunez et al.<sup>18</sup> ont rapporté que les polymorphismes du gène VDR (BsmI, ApaI et TaqI) ne sont pas associés à la parodontite chronique dans un échantillon de patients turques. En revanche l'étude montre que certains haplotypes du récepteur VDR sont plus associés à la maladie parodontale (GAGGTC et GAGTTC) dans cette population.

## 6 Discussion

Nous avons vu que la vitamine D peut agir sur les maladies parodontales par deux voies différentes : les effets anti-inflammatoires et immunitaires d'une part et les effets sur l'os alvéolaire d'autre part.

Au niveau de la physiologie parodontale, l'effet anti-inflammatoire de la vitamine D est mis en évidence dans les deux études qui s'intéressent à la gingivite<sup>13 20</sup>. Cet effet anti-inflammatoire est dose dépendant puisque l'administration de taux plus élevés de vitamine D dans l'étude de Hiremath et al.<sup>20</sup> donne de meilleurs résultats. Néanmoins ces deux études ne prennent pas en compte la plaque qui est un facteur de confusion important.

D'autres études soutiennent le rôle anti-inflammatoire et immunitaire de la vitamine D et montrent que les deux formes de vitamine D3 : calcidiol et calcitriol vont avoir tendance à diminuer les cytokines pro-inflammatoires au niveau parodontal notamment IL8 et MPC1<sup>3 42</sup>.

De plus, son implication dans l'immunité parodontale est confirmée par McMahon et al.<sup>30</sup> qui révèlent que le calcitriol va induire la production de cathélicidine : une molécule importante de l'immunité au niveau de l'épithélium gingival.

Ces résultats sont en accord avec les données de la physiologie générale, la revue de Schwalfenberg<sup>37</sup> nous indique que la vitamine D limite la production de cytokines pro-inflammatoires telles que TNF $\alpha$  et IL12 et que le calcitriol induit la production de la cathélicidine dans les cellules bronchiques, urogénitales et les cellules myéloïdes humaines.

La revue de Bikle<sup>6</sup> suit la même conclusion et nous expose que le calcitriol va inhiber plusieurs cytokines pro-inflammatoires (IL6,IL12,IL17,IL23) et induire l'expression de la cathélicidine dans les kératinocytes de l'épiderme humain.

On sait que l'inflammation est le point de départ du processus histopathologique de la maladie parodontale. Les effets anti inflammatoires et immunitaires de la vitamine D devraient avoir des effets positifs sur la maladie parodontale.

Certains auteurs retrouvent que des niveaux élevés de calcidiol vont diminuer le risque de maladie parodontale<sup>24 33</sup> et améliorer certains paramètres des maladies parodontales tels que la profondeur de poche et le saignement au sondage<sup>33</sup>. Des apports de vitamine D  $\geq 800$  UI/j par jour diminueraient le risque de parodontite sévère<sup>2</sup>. De plus, associée au calcium et apportée en supplémentation, la vitamine D induit une amélioration des paramètres parodontaux<sup>15</sup> et un risque plus faible de perte des dents<sup>25</sup>.

Au contraire, des niveaux de calcidiol faibles vont être associés à un risque plus important de maladie parodontale<sup>7 12</sup>, à une perte d'attache et une profondeur de poche plus importante<sup>12</sup>.

On note des résultats contradictoires chez les patients atteints de parodontite agressive.

On retrouve chez ces patients des taux plus élevés de calcidiol <sup>29 48</sup> alors qu'ils sont bas dans les autres maladies parodontales <sup>7 12 23</sup>. Ces données sont à confirmer car les échantillons de ces études sont petits et il s'avère que des études longitudinales sont nécessaires pour confirmer ces données issues d'études transversales.

On peut expliquer cette différence par le fait qu'il n'est pas certain que les parodontites agressives suivent les mêmes séquences d'initiation et de progression que les parodontites chroniques.

La parodontite agressive est une maladie spécifique, touchant plutôt les sujets jeunes, avec un facteur héréditaire prédominant, dans laquelle on va retrouver des défaillances de cellules du système immunitaire notamment les monocytes et les polymorphonucléaires neutrophiles. Ces anomalies fonctionnelles touchent donc les principaux acteurs de l'immunité innée et on sait que le calcidiol a des effets connus sur le système immunitaire, il serait intéressant de connaître son mécanisme d'action lors de la parodontite agressive pour expliquer ces résultats contradictoires.

Certains points concernant la qualité de ces études nous interpellent :

D'une part le fait que les études de Jimenez et al. et de Krall et al. n'ont pas recours à un examen clinique pour évaluer respectivement l'atteinte de la maladie parodontale et la perte dentaire. Il va s'agir d'un questionnaire d'auto-évaluation distribué aux patients. Néanmoins, le fait que l'échantillon des patients de l'étude de Jimenez soit des professionnels de santé dont 50 % de dentistes rend cette auto-évaluation plus fiable que s'il s'agissait de patients non professionnels de santé. La période de suivi de 20 ans ainsi que l'analyse d'une population homogène redonne de la force à cette étude.

Par ailleurs, ces études ont été conduites auprès de populations spécifiques (femmes enceintes, professionnels de santé, femmes ménopausées) non représentatives de la population générale.

D'autre part, on constate qu'il n'y a pas de séparation entre les effets du calcium et de la vitamine D dans 2 études <sup>15 25</sup>, ce qui ne permet pas d'obtenir les effets propres de la vitamine D. De plus, les apports de vitamine D ne vont pas être mesurés à l'aide du taux sanguin de calcidiol mais par le biais de questionnaire de fréquence alimentaire dans 3 études <sup>2 15 25</sup>. Cette méthode donne une estimation des apports alimentaires et des apports en vitamine D et calcium et non le reflet des apports absolus. Nous remarquons aussi que dans les 3 études précédentes nous n'avons pas d'information sur la latitude et l'ensoleillement alors que nous savons que le taux de calcidiol varie avec ces deux paramètres.

Au niveau de l'os alvéolaire, certains auteurs relèvent une association avec la vitamine D.

Le rôle du calcitriol dans l'ostéoclastogénèse est mis en évidence dans l'étude de Tang et Meng<sup>41</sup>. Le calcitriol augmente les niveaux de RANKL et VDR et diminue les niveaux d'OPG dans les cellules saines du ligament parodontal. Les résultats de cette étude peuvent être discutés car le prélèvement de cellules ligamentaires est effectué sur seulement 11 donneurs ce qui limite l'échantillon des patients de l'étude et l'âge des patients est compris entre 12 et 24 ans.

Au niveau de la physiologie générale, la revue de Stein et Tipton<sup>39</sup> rejoint les données décrites par Tang et Meng, c'est-à-dire que la vitamine D est un facteur qui diminue l'OPG et augmente RANKL.

Concernant le taux de vitamine D efficace sur l'os alvéolaire, Alshouibi et al. nous indiquent que des apports en vitamine D  $\geq 800$  UI/j diminueraient le risque de perte d'os alvéolaire<sup>2</sup>.

D'autres auteurs apportent des résultats contradictoires et ne trouvent pas d'association entre la vitamine D et l'os alvéolaire.

L'étude de Mesa et al.<sup>31</sup> ne relève aucune association entre le génotype du récepteur de la vitamine D et la perte d'os alvéolaire. Cette étude a des limites car il s'agit d'une évaluation radiographique et non d'une étude clinique, cependant le choix d'un même observateur pour cette évaluation est un point fort de l'étude. Millen et al.<sup>33</sup> suivent le même raisonnement et ne rapportent pas d'association entre les taux de calcidiol et la mesure de la hauteur de la crête alvéolaire, néanmoins leur mesure se base aussi sur une évaluation radiographique.

Au niveau des données de la physiologie générale, les patients ayant des taux insuffisants de calcidiol ( $<50$  nmol/L) présentent un remodelage accéléré. Les effets de la supplémentation de la vitamine D sur les marqueurs du remodelage osseux ont été rapportés par deux études<sup>16 21</sup>. Ces deux études suggèrent que la supplémentation en vitamine D va réduire le remodelage osseux en agissant à la fois sur les marqueurs de la formation et sur les marqueurs de la résorption mais les données ont des limites car la durée de ces deux études (6 mois et 1 an) ne nous permettent pas d'évaluer les effets de la supplémentation à long terme.

Ormsby et al.<sup>34</sup> suivent le même raisonnement et nous rapportent que la synthèse endogène de calcitriol va agir sur le remodelage osseux grâce à des fonctions coordonnées sur les ostéoclastes et les ostéoblastes.

On a donc des résultats qui se rejoignent concernant le rôle de la vitamine D sur la stimulation de l'ostéoclastogénèse au niveau de la physiologie parodontale et générale. Néanmoins on sait qu'après de longues périodes d'exposition, la vitamine D facilite la prolifération et la différenciation des ostéoblastes. On peut alors penser que son rôle dans l'ostéoclastogénèse au niveau de l'os parodontal

n'est qu'une première phase du cycle de remodelage où il y aura sûrement par la suite des phases de formation osseuse.

Pour finir, on constate que certains polymorphismes du récepteur de la vitamine D sont associés à plus de risques de parodontite chronique <sup>11 46</sup> ou plus de risques de parodontite agressive <sup>36</sup>. On peut alors penser que le polymorphisme diminuerait l'efficacité du récepteur de la vitamine D et donc de la vitamine D elle-même. Cependant les associations retrouvées sont non comparables car il s'agit de groupes ethniques différents. Il est reconnu que la génétique a des effets variés dans les différentes populations, de plus ces données trouvent des limites dans le fait que l'échantillon des patients étudiés reste de petite taille.

## **7 Conclusion**

Le déficit en vitamine D est constaté sur une grande partie de la population que ce soit sur le plan national ou mondial. En tant que professionnels de santé, il est de notre devoir d'être conscients du problème d'hypovitaminose D.

Notre travail soutient l'effet bénéfique de la vitamine D retrouvé d'une part au niveau de la physiologie générale et d'autre part au niveau de la physiologie parodontale.

De plus, ce travail suggère que la vitamine D peut être nécessaire dans le traitement de la maladie parodontale grâce à ses effets anti-inflammatoires, antibactériens mais aussi ses effets positifs sur les paramètres parodontaux et sur le métabolisme de l'os alvéolaire.

Il est donc intéressant de sensibiliser les cliniciens au sujet de la vitamine D, celle-ci étant une nouvelle piste importante pour la santé bucco-dentaire. Le statut vitaminique, s'il est insuffisant, pourrait être pris en compte comme facteur aggravant de la maladie parodontale et au contraire s'il est correct, pourrait améliorer le traitement de la maladie parodontale. Il est cependant certain que rectifier un statut vitaminique insuffisant ne traitera pas à lui seul la maladie parodontale.

Nous pouvons d'ores et déjà, dans notre pratique quotidienne, agir dans le dépistage, la prévention et l'orientation des patients atteints d'hypovitaminose D.

## 8 Références bibliographiques

1. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES). *Parodontopathies : Diagnostic et Traitements* [en ligne].; 2002. Disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Parodontopathies\\_recos.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Parodontopathies_recos.pdf).
2. Alshouibi EN, Kaye EK, Cabral HJ, Leone CW, Garcia RI. Vitamin D and periodontal health in older men. *J Dent Res*. 2013;92(8):689-693.
3. Andrukhov O, Andrukhova O, Hulan U, Tang Y, Bantleon H-P, Rausch-Fan X. Both 25-Hydroxyvitamin-D3 and 1,25-Dihydroxyvitamin-D3 Reduces Inflammatory Response in Human Periodontal Ligament Cells. *PLoS ONE*. 2014;9(2):e90301.
4. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol Am Acad Periodontol*. 1999;4(1):1-6.
5. Bashutski JD, Eber RM, Kinney JS, et al. The Impact of Vitamin D Status on Periodontal Surgery Outcomes. *J Dent Res*. 2011;90(8):1007-1012.
6. Bikle DD. Vitamin D and the immune system: role in protection against bacterial infection. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2008;17(4):348-352.
7. Boggess KA, Espinola JA, Moss K, Beck J, Offenbacher S, Camargo CA. Vitamin D status and periodontal disease among pregnant women. *J Periodontol*. 2011;82(2):195-200.
8. Bouchard P. *Parodontologie et Dentisterie Implantaire*. Vol 1:Medecine parodontale. Lavoisier Médecine Sciences.; 2014.
9. Briot K, Audran M, Cortet B, et al. Vitamine D : effet osseux et extra-osseux ; recommandations de bon usage. *Presse Médicale*. 2009;38(1):43-54.
10. Charon J. *Parodontie Médicale Innovations Cliniques 2e Édition*. CdP.; 2010.
11. Deng H, Liu F, Pan Y, Jin X, Wang H, Cao J. BsmI, TaqI, ApaI, and FokI polymorphisms in the vitamin D receptor gene and periodontitis: a meta-analysis of 15 studies including 1338 cases and 1302 controls. *J Clin Periodontol*. 2011;38(3):199-207.
12. Dietrich T, Joshipura KJ, Dawson-Hughes B, Bischoff-Ferrari HA. Association between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D3 and periodontal disease in the US population. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(1):108-113.
13. Dietrich T, Nunn M, Dawson-Hughes B, Bischoff-Ferrari HA. Association between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and gingival inflammation. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(3):575-580.
14. Funck-Brentano T, Orcel P. *Aspects physiopathologiques et cliniques du vieillissement osseux* [en ligne]. Disponible sur : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/capacites/capagerontodocs/fondementale2011/AspectcliniqueduvieillissementosseuxThomasFUNCKBRENTANOPhORCEL.pdf>.
15. Garcia MN, Hildebolt CF, Miley DD, et al. One-year Effects of Vitamin D and Calcium Supplementation on Chronic Periodontitis. *J Periodontol*. 2011;82(1):25-32.

16. Grimnes G, Joakimsen R, Figenschau Y, Torjesen PA, Almås B, Jorde R. The effect of high-dose vitamin D on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass--a randomized controlled 1-year trial. *Osteoporos Int*. 23(1):201-211.
17. Guillaud J-C, Lequeu B. *Encyclopédie Des Vitamines: Du Nutriment Au Médicament*. Vol 1 Données fondamentales: métabolisme et fonctions. Tec & Doc Ed.Médicales internationales; 2009.
18. Gunes S, Sumer AP, Keles GC, et al. Analysis of vitamin D receptor gene polymorphisms in patients with chronic periodontitis. *Indian J Med Res*. 127(1):58-64.
19. Haute Autorité de Santé (HAS). *Utilité clinique du dosage de la vitamine D* [en ligne].; 2013. Disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-10/utilite\\_clinique\\_du\\_dosage\\_de\\_la\\_vitamine\\_d\\_-\\_rapport\\_devaluation.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-10/utilite_clinique_du_dosage_de_la_vitamine_d_-_rapport_devaluation.pdf).
20. Hiremath VP, Rao CB, Naik V, Prasad KV. Anti-inflammatory effect of vitamin D on gingivitis: a dose-response randomised control trial. *Oral Health Prev Dent*. 2013;11(1):61-69.
21. Von Hurst PR, Stonehouse W, Kruger MC, Coad J. Vitamin D supplementation suppresses age-induced bone turnover in older women who are vitamin D deficient. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010;121(1-2):293-296.
22. Institut Francais Soleil et Santé. *Quel est le taux de vitamine D aujourd'hui considéré comme normal* [en ligne]. Disponible sur : <http://www.ifss.fr/fr/actualites/paroles-experts/des-francais-ont-deficit-vitamine-une-synthese-des-dernieres-publications,13518.html>.
23. Jabbar S, Drury J, Fordham J, Datta HK, Francis RM, Tuck SP. Plasma vitamin D and cytokines in periodontal disease and postmenopausal osteoporosis. *J Periodontal Res*. 2011;46(1):97-104.
24. Jimenez M, Giovannucci E, Krall Kaye E, Joshipura KJ, Dietrich T. Predicted vitamin D status and incidence of tooth loss and periodontitis. *Public Health Nutr*. 2014;17(4):844-852.
25. Krall EA, Wehler C, Garcia RI, Harris SS, Dawson Hughes B. Calcium and vitamin D supplements reduce tooth loss in the elderly. *Am J Med*. 111(6):452-456.
26. Lang PO, Samaras N, Samaras D, Aspinall R. How important is vitamin D in preventing infections? *Osteoporos Int*. 2012;24(5):1537-1553.
27. Liu K, Meng H, Hou J. Activity of 25-Hydroxylase in Human Gingival Fibroblasts and Periodontal Ligament Cells. *PLoS ONE*. 2012;7(12):e52053.
28. Liu K, Meng H, Lu R, et al. Initial periodontal therapy reduced systemic and local 25-hydroxy vitamin D(3) and interleukin-1beta in patients with aggressive periodontitis. *J Periodontol*. 2010;81(2):260-266.
29. Liu K, Meng H, Tang X, et al. Elevated plasma calcifediol is associated with aggressive periodontitis. *J Periodontol*. 2009;80(7):1114-1120.
30. McMahon L, Schwartz K, Yilmaz O, Brown E, Ryan LK, Diamond G. Vitamin D-Mediated Induction of Innate Immunity in Gingival Epithelial Cells. *Infect Immun*. 2011;79(6):2250-2256.
31. Mesa F, Gonzalez A, Souki N, et al. Alveolar bone level is not associated with vitamin D receptor gene polymorphism and bone density in mandible. *Clin Oral Invest*. 2011;16(2):371-377.
32. Meyer P. *Physiologie Humaine 2e Édition*. Flammarion Médecine sciences.; 1983.



33. Millen AE, Hovey KM, LaMonte MJ, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and periodontal disease in postmenopausal women. *J Periodontol.* 2013;84(9):1243-1256.
34. Ormsby RT, Findlay DM, Kogawa M, Anderson PH, Morris HA, Atkins GJ. Analysis of vitamin D metabolism gene expression in human bone: evidence for autocrine control of bone remodelling. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;144 Pt A:110-113.
35. Page RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab Invest.* 34(3):235-249.
36. Park KS, Nam JH, Choi J. The short vitamin D receptor is associated with increased risk for generalized aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2006;33(8):524-528.
37. Schwalfenberg GK. A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency. *Mol Nutr Food Res.* 2011;55(1):96-108.
38. Socransky SS, Haffajee AD. The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts. *J Periodontol.* 1992;63(4 Suppl):322-331.
39. Stein SH, Tipton DA. Vitamin D and its impact on oral health--an update. *J Tenn Dent Assoc.* 91(2):30-33; quiz 34.
40. Stewart S, Hanning R. Building osteoporosis prevention into dental practice. *J - Can Dent Assoc.* 78:c29.
41. Tang X, Meng H. Osteogenic induction and 1,25-dihydroxyvitamin D3 oppositely regulate the proliferation and expression of RANKL and the vitamin D receptor of human periodontal ligament cells. *Arch Oral Biol.* 2009;54(7):625-633.
42. Tang X, Pan Y, Zhao Y. Vitamin D inhibits the expression of interleukin-8 in human periodontal ligament cells stimulated with *Porphyromonas gingivalis*. *Arch Oral Biol.* 2013;58(4):397-407.
43. Teles F, Teles R, Martin L, Socransky SS, Haffajee AD. Relationships Among IL-6, TNF- $\alpha$ , Adipokines, Vitamin D and Chronic Periodontitis. *J Periodontol.* 2012;83(9):1183-1191.
44. Tonson la Tour A, Wilhelm-Bals A, Gonzalez Nguyen Tang E, Girardin E. Le point sur la vitamine D. *Paediatrica.* 2012;23(4).
45. Triller M. *Histologie Dentaire.* Masson.; 1987.
46. Wang C, Zhao H, Xiao L, et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and severe chronic periodontitis in a Chinese population. *J Periodontol.* 2009;80(4):603-608.
47. Wolf HF, Rateitschak EM, Rateitschak KH. *Parodontologie 3e Édition.* Elsevier Masson.; 2005.
48. Zhang X, Meng H, Sun X, et al. Elevation of vitamin D-binding protein levels in the plasma of patients with generalized aggressive periodontitis. *J Periodontal Res.* 2013;48(1):74-79.